

(51)Int.Cl.
C 07 D 451/12
A 61 K 31/47
C 07 D 451/04

識別記号 行内整理番号
A C J
A E N

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L. (全9頁)

(21)出願番号 特願平7-107488
(22)出願日 平成7年(1995)5月1日
(31)優先権主張番号 特願平6-101438
(32)優先日 平6(1994)5月17日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
(72)発明者 大内 裕
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(72)発明者 鈴木 雅寿
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(72)発明者 浅沼 肇
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(74)代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

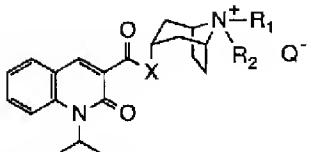
(54)【発明の名称】キノリンカルボン酸4級塩化合物

(57)【要約】

【目的】新しいセロトニン4受容体刺激作用を有する化
合物及びその薬学的用途を提供することである。

【構成】

【化1】

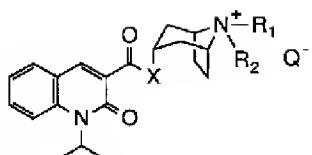


(化1中、Xは、酸素原子またはイミノ基を示し、
R₁、R₂は、同一または異なって炭素数1～15のアル
キル基またはアラルキル基を示し、Qはハロゲン、また
はトシレートを示す。)で示されるキノリンカルボン酸
四級塩化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



(式中、Xは、酸素原子またはイミノ基を示し、R₁、R₂は、同一または異なって炭素数1～15のアルキル基またはアラルキル基を示し、Qはハロゲン、またはトシレートを示す。) で示されるキノリンカルボン酸四級塩化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、セロトニン4受容体刺激物としての作用を有するキノリンカルボン酸四級塩化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニンは生体内に広く存在する神経伝達物質で極めて多彩な生理活性を有している。セロトニン受容体は、従来からのセロトニン1、セロトニン2及びセロトニン3の3つのサブタイプに加えて、セロトニン4受容体の存在が1988年 Dumuis A らにより報告された (Molecular Pharmacology 第34巻、第880頁、1988年)。

【0003】セロトニン4受容体は、モルモット回腸及び上行結腸の収縮、ラット食道の弛緩などに関与していると考えられており、セロトニン4受容体刺激剤であるシサプライド、レンザプライド等は胃腸管の運動促進により慢性胃炎、糖尿病、胃切除等の術後に伴う胸やけ、食欲不振、上腹部痛、腹部膨満感等の消化器症状の改善、及び逆流性食道炎、偽性腸閉塞および便秘などの治療に有効であると考えられている (Alimentary Pharmacology and Therapeutics 第6巻、第273頁、1992年)。

【0004】セロトニン受容体の拮抗作用または刺激作用を有する複素環化合物としては特開平4-226980号公報にはセロトニン3受容体の拮抗作用を有するキ

ノリン誘導体が開示されている。

【0005】他方、胃腸障害などの治療に有効な複素環化合物として、特開平3-197462号公報にはキナゾリンカルボン酸誘導体が開示されている。しかしながらこの複素環化合物はムスカリン受容体に対する親和性を有する化合物であり、セロトニン受容体に対する作用については不明である。

【0006】上記したごとく、特にセロトニン4受容体に対して優れた拮抗作用または刺激作用を有するキノリンカルボン酸四級塩化合物については報告がなされていない。

【0007】

【発明の解決しようとする課題】本発明の目的は、新しいセロトニン4受容体刺激作用を有する化合物及びその薬学的用途を提供することである。

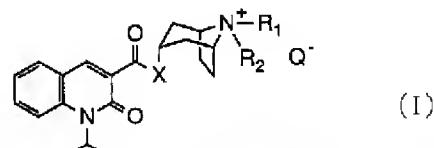
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、新しいセロトニン4受容体刺激作用を有する化合物を鋭意検討を重ねた結果、ある種のキノリンカルボン酸四級塩化合物が強いセロトニン4受容体刺激作用を有することを見いだし、さらにその知見に基づいて本発明を完成した。

【0009】すなわち本発明は、式

【0010】

【化1】



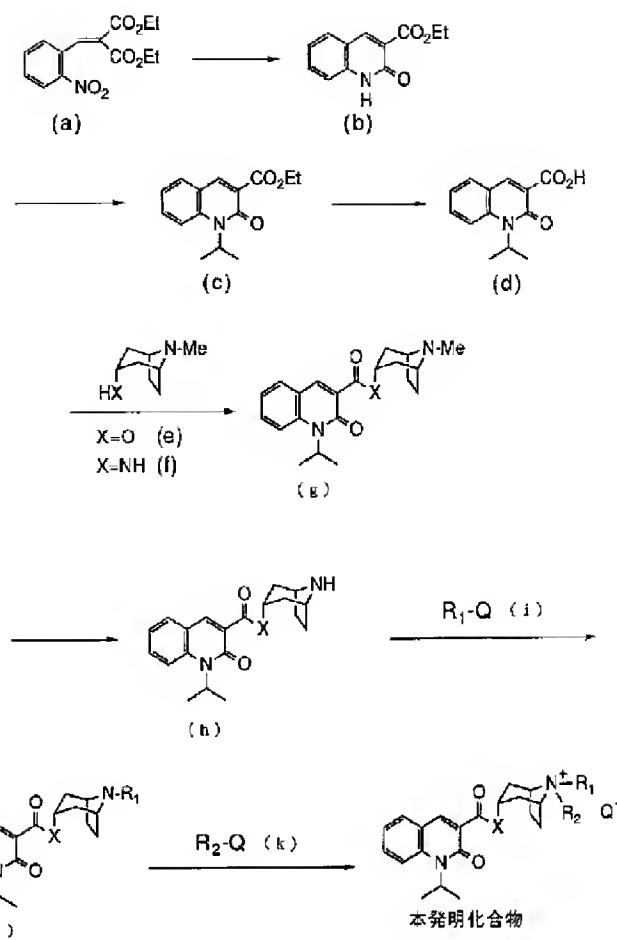
(I)

【0011】(式中、Xは、酸素原子またはイミノ基を示し、R₁、R₂は、同一または異なって炭素数1～15のアルキル基またはアラルキル基を示し、Qはハロゲン、またはトシレートを示す。) で示されるキノリンカルボン酸四級塩化合物である。本発明の式(I)で示される化合物は、例えば次の製造スキームIの方法により製造することができる。

【0012】(製造スキームI)

【0013】

【化2】



【0014】(スキーム中、X、R₁、R₂およびQは前記と同意義である。)

出発原料の化合物(a)は、ジャーナル オブ ケミカル ソサイアティー (J. Chem. Soc.、第3462頁、1960年)に記載されている方法により製造することが出来る。

【0015】化合物(a)から化合物(b)への還元的閉環反応は通常のニトロ基の還元反応条件で良く、還元と同時に閉環して化合物(b)を得ることが出来る。還元反応条件は、例えば①適当な溶媒中、パラジウム-炭素や白金を用いる接触還元、②適当な不活性溶媒中、鉄や錫を用いる還元、硫化ナトリウム-塩化アンモニウムを用いる還元方法などがある。

【0016】①の還元反応として使える溶媒としては、例えば水、酢酸、アルコール類、ヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒類等、またはそれらの混合溶媒である。また、②の還元反応として使える溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等、またはそれらの混合溶媒である。

【0017】反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までである。反応時間は、通常30分～12時間が適当である。

る。

【0018】化合物(b)から化合物(c)へのN-イソプロピル化は通常の酸アミド基のN-アルキル化条件でよく、適当な溶媒中、用いる塩基としては、例えばナトリウム、カリウムなどの金属アルカリ、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ、ナトリウム エトキシド、カリウムターシャリブトキシドなどのアルカリアルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類などである。

【0019】用いる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、ベンゼン等の炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等、またはそれらの混合溶媒である。反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までである。

【0020】反応時間は、通常30分～12時間が適当である。

【0021】イソプロピル基を導入するための反応性誘導体としては、例えばイソプロピルヨージドなどのハロゲン化イソプロピルなどである。

【0022】化合物(c)から化合物(d)への加水分解は通常の加水分解条件でよく、塩酸や酢酸などをもついた酸性加水分解、水酸化ナトリウムなどを用いたアルカリ性加水分解などである。反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までである。反応時間は、通常30分～12時間が適当である。

【0023】化合物(d)から化合物(g)へのエステル化またはアミド化は化合物(d)またはその反応性誘導体とトロピン(化合物e)またはエンドー-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタノン(化合物f)【ジャーナルオブ アメリカン ケミカル ソサイアティー 第79巻、第4194頁、1957年】を反応させて化合物(g)を製造することが出来る。

【0024】このエステル化反応またはアミド化反応は、それ自身公知の方法で行うことが出来る。

【0025】例えば、化合物(d)の反応性誘導体、例えば酸ハライド、低級アルキルエステル、または活性エステル、イミダゾリドまたは混合酸無水物などと化合物(e)または化合物(f)を適宜反応させる方法、または化合物(d)と化合物(e)または化合物(f)を縮合剤を用いて直接結合する方法などを用いることが出来る。

【0026】酸ハライドを用いる場合、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下通常0℃～溶媒の沸点まで化合物(d)のハライドと化合物(e)または化合物(f)を反応させる。

【0027】溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水またはこれらの混合物である。

【0028】塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウムなどを用いることが出来る。

【0029】反応時間は、通常30分～12時間が適当である。

【0030】縮合剤を用いて直接結合する場合、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下、通常0℃～溶媒の沸点まで化合物(d)と化合物(e)または化合物(f)を反応させる。

【0031】溶媒としては、前述のものを用いることが出来る。

【0032】縮合剤としては、例えばジシクロヘキシカルボジイミド、2-クロロ-N-メチルピリジニウムヨージド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホネート、カルボニルジイミダゾール等を用いることが出来る。

【0033】ついで、上記で得られた化合物(g)を脱メチル化して化合物(h)とした後、式

R_1-Q (i)

(式中、 R_1 は前記と同意義、Qはハロゲン、トシレート等の脱離基を表す。)と反応させて得た化合物(j)を式

R_2-Q (k)

(式中、 R_2 、Qは前記と同意義である。)と反応させることによって本発明化合物が得られる。

【0034】ここで行う脱メチル化反応としては例えばプロモシアン等を用いる方法やクロロエチル、クロロホルメート等のアルキルハロホルメート等を用いる方法、ヨウ素またはN-ブロモスクシンイミド等を用いる方法などがある。

【0035】また、化合物(j)は、化合物(d)またはその反応性誘導体と式(I)I)

【0036】

【化3】



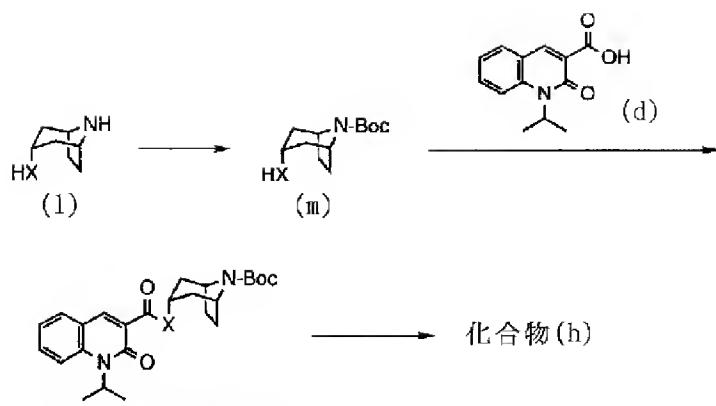
【0037】(式中、XおよびR₁は前記と同意義である。)で表される化合物と反応させて得ることもでき、さらに化合物(j)を式(k)で表される化合物とをクロロホルム、エタノール、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中0～溶媒の沸点まで反応させることによっても本発明化合物を得ることができる。

【0038】ここで用いられる化合物(h)は次の製造スキームI Iの方法によつても得ることができる。

【0039】(製造スキームI I)

【0040】

【化4】



【0041】(スキーム中、Xは前記と同意義である。)

即ち化合物(1)をBoc化して得られた化合物(m)を化合物(d)と縮合させ、化合物(n)とした後脱Boc化反応で化合物(h)を得る方法などがある。

【0042】本発明医薬の有効成分である化1で表される化合物の投与量は、症状によって異なるが、通常成人に対する1日の投与量は経口投与の場合、0.1~500mg/ヒト、静脈内投与の場合、0.001~100mg/ヒトが通常で、1日1回あるいは1日数回に分割して投与することが出来る。

【0043】本発明医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤などの固形製剤、あるいは注射剤、液剤、乳剤、座剤などに調製して使用できる。

【0044】上記各製剤を調製するためには、慣用的な製剤技術に従って製造されるが、必要に応じて助剤、安定剤、乳化剤、希釈剤などの通常使用される添加剤を使用することが出来る。

【0045】

【発明の効果】本発明化合物は、セロトニン4受容体に対して作用しセロトニン様の受容体刺激作用を有する。即ち、消化管運動賦活作用を有し、慢性胃炎、糖尿病、胃切除等の術後に伴う胸やけ、食欲不振、上腹部痛、腹部膨満感等の消化器症状の改善、及び逆流性食道炎、偽性腸閉塞および便秘などの治療に有効である。

【0046】試験例

以下、本発明の化合物のセロトニン4受容体刺激作用を具体的に示す。

【0047】試験例1. セロトニン4受容体刺激作用

(検体)

検体1：エンドーN-(8-(n-ヘプチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド ブロマイド

検体2：エンドーN-(8-(n-ブチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド ブロマイド

検体3：エンドーN-(8-ベンジル-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド ブロマイド
(試験方法)ザジャーナルオブファルマコロジー アンドエクスペリメンタルセラブーチクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、第252巻、第1378頁、1990年)に記載の方法に準じ、モルモット回腸綻走筋標本における電気刺激収縮作用(twitch response)を検討した。

【0048】ハートレー系モルモットより、回盲部から近位25cmの回腸を摘出し、近位から約4cmずつ2本の条片から得られた綻走筋を実験に用いた。綻走筋の標本はKrebs solution(32~34°C)中に懸垂し、約0.8gの負荷をかけ、95%O₂、5%CO₂を通気した。

【0049】反応は、isometric transducerを介して記録した。電気刺激条件は、0.2Hz、1msec durationとし、supramaximal voltageにして約1時間放置して、安定化させた。10⁻⁸M濃度の5-HTでtwitch responseが増強されることを確認した後、検体の作用について試験した。

【0050】検体の添加は、標本を少なくとも45分間休ませてから累積的に行った。

【0051】結果

試験化合物及び試験結果を表1に示した。

【0052】

【表1】

検体化合物	ED50 (nM)
1	6.07
2	4.48
3	18.4

【0053】

【実施例】以下、参考例、実施例を挙げて本発明を更に

具体的に説明する。

【0054】参考例1

エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレートの製造

1) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル

酢酸700mlに2-ニトロベンジリデンマロン酸 ジエチル (J. Org. Chem., 第3462頁、1960年) 45gを溶解し80℃に保ちながら鉄粉53gを数回に分けて加え、更に2時間攪拌した。

【0055】室温に戻した後、セライト濾過し濾液を減圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール=10:1) 精製し、2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル 21.3gを得た。

【0056】mp: 160~3.2℃ (酢酸エチル)

2) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル

水素化ナトリウム4.45gを含むDMF100ml溶液に2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル20gを加えた後、よう化イソプロピル31.5gを加え70℃で8時間攪拌した。DMFを減圧下留去した後、残渣を水にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0057】溶媒を減圧下留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル: n-ヘキサン=4:1) 精製に付し、1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル 1.55gを得た。

【0058】mp: 54~7℃ (酢酸エチル)

3) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸

1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル1.55g、水酸化ナトリウム0.28gを含むエタノール10mlと水2mlの混合溶液を室温下一晩攪拌した。溶媒を留去した後、希塩酸を加え析出した固体を濾取水洗乾燥して1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 0.24gを得た。

【0059】mp: 167.7~8.1℃ (酢酸エチル)

4) エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸1gを含むテトラヒドロフラン1

0mlの懸濁液に塩化チオニル1.6mlを加え80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後テトラヒドロフラン10mlを加え、再度減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフラン20mlを加え酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液を得た。

【0060】トロピン740mgを含むテトラヒドロフラン10ml溶液に氷冷下n-ブチルリチウム3.5ml (1.56Mn-ヘキサン溶液) を滴下し30分間攪拌した。この溶液に先に調製した酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。溶媒を留去後2N塩酸を加え酢酸エチルで洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性とした後、クロロホルムで抽出しクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム: メタノール=20:1) 精製し、エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート530mgを得た。

【0061】MS (m/z) : 354 (M⁺) , 31

0, 269, 172, 124

IR (ν cm⁻¹, Neat) : 2937, 1733, 1652, 1211, 1034, 754.

NMR (ppm, CDCl₃) : 1.66 (6H, d, J=6.9Hz) , 1.88 (1H, s) , 1.92 (1H, s) , 2.00~2.30 (6H, m) , 2.32 (3H, s) , 3.17 (2H, s) , 5.27 (1H, t, J=5.4Hz) , 5.30~5.70 (1H, bs) , 7.19~7.30 (1H, m) , 7.55~7.68 (3H, m) , 8.22 (1H, s) 。

【0062】参考例2

エンドーN- (8-メチル-8-アザビシクロ [3.

2. 1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミドの製造

1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.5gを含む塩化チオニル5ml溶液を2時間還流攪拌した。塩化チオニルを減圧下充分留去した後、ベンゼン3mlを加えた。エンドー-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン0.36gを含むベンゼン3ml溶液を氷冷下、上記酸クロライドのベンゼン溶液中に滴下し、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、有機層を水、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をアルミナカラムクロマト (クロロホルム) 精製し、エンドーN- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド390mgを得

た。

【0063】m. p. 175. 8~177. 8°C。

【0064】MS (m/z) : 353 (M⁺)、214、172、84。

【0065】IR (ν cm⁻¹, Neat) : 3263, 1673, 1528, 1206。

【0066】NMR (ppm, CDCl₃) : 1. 68 (6H, d, J=7. 2Hz)、1. 76 (1H, s)、1. 83 (1H, s)、2. 00~2. 40 (6H, m)、2. 34 (3H, s)、3. 10~3. 28 (2H, m)、4. 30 (1H, q, J=7. 2Hz)、5. 40~5. 90 (1H, m)、7. 22~7. 33 (1H, m)、7. 55~7. 70 (2H, m)、7. 75 (1H, d, J=7. 8Hz)、8. 83 (1H, s), 10. 48 (1H, d)。

【0067】実施例1

エンドーN-(8-(n-ヘプチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド プロマイドの製造

エンドーN-(8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド1. 0g及び臭化n-ヘプチル1. 5mLを含むトルエン30mL溶液を8時間加熱還流した。反応終了後析出した生成物を濾取した後、エタノール-酢酸エチルから再結晶してエンドーN-(8-(n-ヘプチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド プロマイド0. 55gを得た。

【0068】mp : 246~247°C (分解)。

【0069】IR (ν cm⁻¹, KBr) ; 3190, 2939, 1672, 1538, 1204。

【0070】MS (m/z) ; 452。

【0071】NMR (ppm, CDCl₃) ; 0. 82~0. 95 (3H, m)、1. 19~1. 52 (8H, m)、1. 68 (6H, d, J=7Hz)、1. 70~1. 87 (2H, m)、2. 07 (2H, m)、2. 52 (4H, brs)、2. 73~2. 95 (2H, m)、3. 46 (3H, s)、3. 61~3. 76 (2H, m)、4. 33~4. 55 (3H, m)、5. 15~5. 87 (1H, brs)、7. 28~7. 37 (1H, m)、7. 62~7. 72 (2H, m)、7. 78 (1H, s, J=8Hz)、8. 82 (1H, s)、10. 87 (1H, d, J=7Hz)。

【0072】実施例2

エンドーN-(8-(n-ブチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-

-キノリンカルボキサミド プロマイドの製造

実施例1と同様にしてエンドーN-(8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド2. 0gと臭化n-ブチル4. 0gからエンドーN-(8-(n-ブチル)-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド プロマイド0. 98gを得た。

【0073】mp : 270°C以上 (エタノール)。

【0074】IR (ν cm⁻¹, KBr) ; 3271, 2966, 1676, 1525, 1208。

【0075】MS (m/z) ; 410。

【0076】NMR (ppm, DMSO-d₆) ; 0. 95 (3H, t, J=7. 2Hz)、1. 27~1. 42 (2H, m)、1. 60 (6H, d, J=7. 0Hz)、1. 64~1. 76 (2H, m)、1. 88~2. 02 (2H, m)、2. 21~2. 32 (2H, m)、2. 39~2. 48 (2H, m)、2. 56~2. 70 (2H, m)、3. 11 (3H, s)、3. 17~3. 29 (2H, m)、3. 94 (2H, brs)、4. 32 (1H, q, J=7. 2Hz)、5. 36~5. 74 (1H, brs)、7. 34~7. 43 (1H, m)、7. 71~7. 80 (1H, m)、7. 92 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 03 (1H, d, J=7. 9Hz)、8. 82 (1H, s)、10. 50 (1H, d, J=7. 2Hz)。

【0077】実施例3

エンドーN-(8-ベンジル-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド プロマイドの製造

実施例1と同様にしてエンドーN-(8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド2. 0gと臭化ベンジル2. 0mLからエンドーN-(8-ベンジル-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド プロマイド1. 26gを得た。

【0078】mp : 252~253°C (メタノール-酢酸エチル)。

【0079】IR (ν cm⁻¹, KBr) ; 3235, 2968, 1678, 1531, 1205。

【0080】MS (m/z) ; 444。

【0081】NMR (ppm, DMSO-d₆) ; 1. 70 (6H, d, J=6Hz)、2. 03~2. 20 (2H, m)、2. 50~3. 03 (6H, m)、3.

3.5 (3H, s)、4.33~4.53 (3H, m)、5.11 (2H, s)、5.30~5.90 (1H, br s)、7.28~7.38 (1H, m)、7.41~7.52 (3H, m)、7.60~7.74 (4H, m)、7.78 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)、8.83 (1H, s)、10.94 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)。

【0082】実施例4

エンドー-8-エチル-8-(n-ヘプチル)-8-アザニアビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート ヨージドの製造

a) エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 1g を含むテトラヒドロフラン 10m1 の懸濁液に塩化チオニル 1.6m1 を加え 80°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後テトラヒドロフラン 10m1 を加え、再度減圧下留去した。

【0083】残渣にテトラヒドロフラン 20m1 を加え酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液を得た。トロピン 740mg を含むテトラヒドロフラン 10m1 溶液に氷冷下 n-ブチルリチウム 3.5m1 (1.56Mn-ヘキサン溶液) を滴下し 30 分間攪拌した。この溶液に先に調製した酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。

【0084】溶媒を留去後 2N 塩酸を加え酢酸エチルで洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性とした後、クロロホルムで抽出しクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0085】溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム:メタノール = 20:1) 精製し、エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 530mg を得た。

【0086】MS (m/z) : 354 (M+)、310、269、172、124。

【0087】IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$, Neat) : 2937、1733、1652、1211、1034、754。

【0088】NMR (ppm, CDCl₃) : 1.66 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.88 (1H, s)、1.92 (1H, s)、2.00~2.30 (6H, m)、2.32 (3H, s)、3.17 (2H, s)、5.27 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$)、5.30~5.70 (1H, br s)、7.19~7.30 (1H, m)、7.55~7.68 (3H, m)、8.22 (1H, s)。

【0089】b) エンドー (8-アザビシクロ [3.

2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

エンドー (8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 2.0g 及び 1-クロロエチル クロロホルムメート 0.61g の 1, 2-ジクロロエタン 50m1 溶液を 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後メタノール 30m1 を加え 30 分間加熱攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム: N H₃ 飽和メタノール = 40:1) に付し、イソプロピルエーテルから再結晶してエンドー (8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 1.60g を得た。

【0090】mp ; 137~140°C。

【0091】IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) ; 3284、1694、1647。

【0092】MS (m/z) ; 340 (M+)、172、109。

【0093】NMR (ppm, CDCl₃) ; 1.67 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$)、1.81~2.34 (8H, m)、2.45~2.62 (1H, br s)、3.53~3.67 (2H, m)、5.33 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$)、5.30~5.75 (1H, br s)、7.19~7.27 (1H, m)、7.54~7.68 (3H, m)、8.23 (1H, s)。

【0094】c) エンドー (8-エチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

エンドー (8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 1.0g、炭酸カリウム 0.41g、臭化エチル 0.22m1 の N,N-ジメチルホルムアミド 10m1 溶液を 50°C で 2 時間加熱攪拌した。

【0095】反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム:メタノール = 4:1) 精製し、エンドー (8-エチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 0.89g を得た。

【0096】d) 実施例 1 と同様にしてエンドー (8-エチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート 0.8g とヨウ化 n-ヘプチル 1.8m1 からエンドー (8-エチル-8-

-(n-ヘプチル)-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレートトヨージド0.17gを得た。

【0097】IR (ν cm⁻¹, KBr) ; 2927, 1733, 1653, 1211。

【0098】MS (m/z) ; 467。

【0099】NMR (ppm, CDCl₃) ; 0.86

~0.92 (3H, m), 1.12~1.66 (17H, m), 1.75~1.85 (2H, m), 2.22~2.47 (4H, m), 2.73~2.97 (4H, m), 3.24~3.36 (2H, m), 3.68~3.38 (2H, m), 4.25 (2H, br s), 5.39~5.53 (2H, m), 7.21~7.29 (1H, m), 7.55~7.74 (3H, m), 8.32 (1H, s)

フロントページの続き

(72)発明者 横森 貞和
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72)発明者 畑山 勝男
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内